

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

année 1970

N°

30

THESE

pour le

DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Thèse de 3^e cycle)

par

PAUL CAHN

né le 23 juillet 1929 à Sarrebrück

présentée et soutenue publiquement le

LES EFFETS NOCIFS SUR LA DENT DE L'ENFANT DES TETRACYCLINES ADMINISTREES A LA FEMME ENCEINTE

Président de Thèse : Monsieur MERGER (Professeur)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

année 1970

Nº

THESE

pour le

DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE

(Thèse de 3^e cycle)

par

PAUL CAHN

né le 23 juillet 1929 à Sarrebrück

présentée et soutenue publiquement le

**LES EFFETS NOCIFS
SUR LA DENT DE L'ENFANT
DES TETRACYCLINES
ADMINISTREES A LA FEMME ENCEINTE**

Président de Thèse : Monsieur MERGER (Professeur)

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

1900

THESE

1900

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

1900

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

1900



LES EPREUVES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DES ÉTUDIANTS

ADAPTÉES À LA THÈSE

1900

Doyen Honoraire, Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur G. BROUET

Secrétaire Général de la Faculté

M. LENA (J.)

Conservateur en Chef de la
Bibliothèque

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs

Melles DUMAITRE (P.)
LE NOIR (G.)

Bibliothécaires

Mmes CONTET (J.) , FORGET
VALLIN, DEMANEE

Melles DUROZOY (M-F.)
ROBERGE (D.) , LE QUANG

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Professeur G. BROUET

M. LENA (J.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

M. le Docteur HANN (A.)

Les renseignements en haut de la page 178, l'ordre à l'ordre des
autres pages et les renseignements sur les autres pages, ainsi que les
autres renseignements sur les autres pages et les autres renseignements
sur les autres pages et les autres renseignements sur les autres pages

A Monsieur le Professeur R. MERGER

Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

En hommage de respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550221_0003

A Monsieur le Professeur Jean LEVY

Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS

Croix de guerre .

qui nous a suggéré cette étude, qui a bien voulu s'y intéresser et la suivre.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse pour l'accueil qu'il nous a réservé.

*Les effets nocifs sur la dent de l'enfant des tétracyclines administrées
à la femme enceinte.*

- PLAN -

Nous avons adopté comme plan de notre thèse celui-là même qui nous a guidé au cours de notre travail. C'est pourquoi nous traiterons successivement les chapitres suivants :

- I. Introduction.
- II. Mode d'action des tétracyclines.
- III. Aspect microscopique de la dent altérée par les tétracyclines.
- IV. Tétracyclines et grossesse.
- V. Tétracyclines et carie dentaire.
- VI. Expérimentations animales.
- VII. Expérimentations humaines.
- VIII. Observations personnelles - Contribution casuistique.
- IX. Conclusions.

1. Introduction.

Nous assistons actuellement à une diffusion de plus en plus grande des antibiotiques. Leur prescription se fait souvent d'une manière abusive aussi bien dans tout le domaine médical que dans notre spécialité odonto-stomatologique.

Le surmenage permanent auquel nous sommes astreints, la commodité d'administration de certains antibiotiques joints à des diagnostics hâtifs, nous amène parfois à négliger les dangers que nous pouvons faire courir à nos patients par les effets secondaires nocifs auxquels nous les exposons.

Les accidents pathologiques dus à ces médications s'échelonnent sur une gamme étendue et variée. Ils sont parfois disproportionnés avec les doses et la durée du traitement institué et surviennent déjà souvent aux doses dites thérapeutiques.

Il n'est nullement question ici de jeter le discrédit sur des médications majeures dont les services rendus en thérapeutique sont inestimables, mais d'attirer l'attention des praticiens amenés à leur prescription quotidienne, sur certaines complications dentaires observées au niveau de la dent de l'enfant lorsque ces antibiotiques ont été administrés à la mère au cours du dernier cycle de sa gravidité.

On ne peut pas nier le grand progrès en matière de thérapeutique qu'a constitué l'introduction des tétracyclines dans notre pharmacopée. Ces antibiotiques réunissent en effet trois qualités majeures :

- leur très large spectre d'activité.
- une grande facilité d'administration par voie orale.
- une absence de toxicité.

Leurs propriétés sont très proches et leur squelette chimique est du type naphhtacène.

Les tétracyclines possèdent une bonne et rapide diffusion tissulaire et intracellulaire. Elle est insuffisante dans le liquide céphalo-rachidien ; cette diffusion est par contre très bonne dans les cavités séreuses, la circulation placentaire, les glandes mammaires. (la moitié du taux maternel passe dans le lait.) Elle est excellente dans les tissus osseux, dentaires et tumoraux.

Dans les tissus osseux et les dents, l'antibiotique est concentré sélectivement et présente une fluorescence caractéristique aux rayons ultra-violets ce qui, comme nous le verrons tout au long de notre étude, permet sa détection physique.

Les tétracyclines dont nous disposons dans notre arsenal thérapeutique et dont nous nous proposons d'étudier les effets sont au nombre de 6 :

- la chlortétracycline . (streptomycés auréofaciens) ou auréomycine
- l'oxytétracycline (streptomycés ramosus) ou terramycine.
- la tétracycline (streptomycés Texasi)
- la démethylochlordétracycline . (souche de mutation de streptomycés auréo-faciens)
- la méthacycline.
- la N-(pyrrolidinométhyl) tétracycline.

Les effets secondaires des tétracyclines et de leur dérivés sont nombreux et il convient ici de citer les principaux connus : glossites, langue noire pileuse, pharyngites, colite pseudo-membraneuse pouvant être partiellement provoquée par une carence vitaminique (Justin BESANCON 1957) . Réactions du tractus gastro-intestinal, nausées, malaises, inappétences, arrêts de la croissance, suivis d'une reprise rapide après cessation de l'administration (WALTER et HEILMEYER 1954, KUEMMERLE et COL . 1960, BEVELANDER, NAKAHARA et ROLLE 1959) on a discuté les effets sur le système hépatique .

(SPITZY 1962, DAWLING et LEPPER 1964). D'autres effets se manifestent sur la destruction de la flore microbienne intestinale. Des mycoses sont également signalées.

Les effets les plus fréquents apparaissent cependant chez des enfants ayant reçu des préparations à base de tétracyclines post natalement. Les auteurs (SWALLOW, de HALLER et YOUNG 1967) décrivent des décolorations jaunes et brunes avec ou sans hypoplasie dentinaires amenant une prédisposition plus ou moins marquée à la carie. (SCHWACHMANN 1956, WALLMANN et HILTON 1962, DAVIES 1962, KIENITZ 1963, KEIL 1965, KVAAL 1965) .

Les tétracyclines n'étant pas seulement administrées aux nouveaux nés mais aussi d'une manière regrettable, bien que parfois nécessaire aux futures mères, il s'avère d'un grand intérêt d'analyser les conséquences que cet état de fait peut entraîner au niveau de la dentition de l'enfant.

Il convient de déterminer quels sont les effets néfastes qui se manifestent à ce propos au cours d'une telle thérapie et si cette dernière reste malgré tout souhaitable et défendable.

D'autre part on peut se demander s'il existe un moyen d'éviter ou de réduire les effets secondaires.

II . Mode d'action des tétracyclines.

Les tétracyclines se sont révélées d'une valeur inestimable dès 1948 date à laquelle elles ont commencé à figurer dans notre arsenal thérapeutique. Elles ont connu immédiatement un succès considérable dû sans doute à leur grande efficacité antimicrobienne et à la rareté relative de leurs effets secondaires en comparaison avec les autres antibiotiques et notamment la pénicilline.

Elles ont largement contribué à évincer des maladies à effets malformatifs, à action nocive sur le fœtus et à limiter le nombre des morts in utero, ainsi que des prématurations excessives . Elles ont empêché l'installation d'un bon nombre de lésions organiques sensorielles ou nerveuses susceptibles de compromettre la vitalité du nouveau-né et de son développement psychomoteur. On a pu dire qu'elles aboutissaient à l'amélioration du pronostic fœtal.

Le spectre des microorganismes atteints par elles est plus large que celui de la pénicilline à laquelle elles se montrent nettement supérieures lorsqu'il s'agit de traiter des infections non spécifiques.

Cependant ces dernières années il a été de plus en plus question du dépôt grandissant des tétracyclines dans les tissus en voie de formation et de calcification à la période de leur administration. Lorsque cette période coïncide avec celle du développement de la dentition, les dents de l'enfant seront décolorées de façon permanente. Leur teinte sera jaune ou gris-brune selon le type de tétracycline employé. Après un traitement prolongé ou répété fréquemment la ternissure sera très marquée. Cet antibiotique franchit la barrière placentaire ; la dentition de l'enfant à naître pourra être affectée dès la seconde moitié de la grossesse.

Ce sont SCHWACHMANN et ses collaborateurs qui les premiers signalent dans les années 1958-59 l'effet des tétracyclines sur les dents à la suite de l'examen des résultats de l'antibiothérapie à long terme chez des patients atteints de mucoviscidiose, qui avaient reçu à titre curatif ou prophylactique de la chlortétracycline dès 1948. Plus tard de l'oxytétracycline au moment où celle-ci fut lancée sur le marché. Les auteurs décèlent le ternissement dentaire chez 40 des 50 sujets observés. Ensuite ZEGARELLI et son équipe confirment ce phénomène qu'ils croient pouvoir attribuer à ces antibiotiques. A ce jour c'est devenu une certitude.

Il s'agit d'altérations de l'émail de la première et de la deuxième dentition chez des enfants dont la mère s'est vu administrer de la tétracycline pendant la période d'odontogénèse. Ces altérations apparaissent sous forme de pigmentations ou de déformation du type hypoplasique.

Les deux faits prédominants de la pathogénie de ces troubles sont :

1°) l'affinité élective de la tétracycline pour les tissus osseux et dentaires avec fixations très actives sur la matrice dentaire.

Les tétracyclines présentent donc une affinité pour les ions des métaux lourds et chélatent avec le calcium. Ce mécanisme chélatant se réalise en présence de métallions bivalents avec formation d'un complexe stable tétracycline-orthophosphate de chaux qui se fixe dans les tissus en voie de calcification, lors de l'administration de ces médicaments.

EGER(1964) suggère une sorte de liaison chéilifiante à base de complexe de cristaux d'apatite et de mucopolysaccharides fixé solidement dans les tissus osseux. Il a été de même souvent prouvé que les tétracyclines ont une faculté d'accumulation et de persistance dans l'organisme.

FINERMAN et MILCH (1963) montrent que le dépôt de tétracycline, indépendamment du mode d'application apparaît rapidement. Sa persistance est en relation directe avec la teneur en calcium des tissus. D'après MILCH (1957-58) les tétracyclines ne séjourneraient que de 24 à 48 heures dans les tissus mous, mais persisteraient par contre des semaines et des mois dans les zones de néoformation osseuse.

Les observations de ce genre, faites au niveau de la dent expliquent que la fixation de la tétracycline pendant la phase de minéralisation se manifeste encore des années après son administration. (KEIL 1965, KIENITZ 1963-66, PORTEOUS et WEYMAN 1962, WALLMAN et HILTON 1962). Ce phénomène survient dans l'os néoformé comme dans l'os remanié, dans les calcifications glandulaires et au niveau des dents néoformées.

Par la fluorescence jaune-or des tétracyclines à la lumière ultraviolette en opposition à la fluorescence bleuâtre propre aux tissus osseux et dentaires on peut définir la couche d'apposition de façon caractérisée. Le processus de fixation des tétracyclines a pu être suivi aisément de cette manière. On cite en référence les observations relatives à la fixation transcyclinique sur l'ossature humaine faites par KIENITZ (1965). Extraite de l'os cette substance fluorescente est bien une tétracycline à l'état pur.

La propriété de fluorescence du pigment, le spectre ultraviolet caractéristique avec un pic d'absorption de 270 μ et les données histologiques confirment aussi en observation clinique que la pigmentation est bien due à une tétracycline.

Des études à l'aide d'isotopes radioactifs montrent que l'émail et plus spécialement la dentine subissent des variations continues plus lentes cependant sur les dents adultes que sur les dents de lait.

La coloration brune du pigment serait due à un effet oxydant de la dite tétracycline. Sa formation peut-être activée par l'exposition à la lumière. Une observation, selon laquelle la coloration brune de la dent s'accroît avec l'âge de l'enfant, montre que le processus de dégradation des tétracyclines nécessite quelque temps.

Les dents permanentes ne semblent pas devoir être affectées lorsque les tétracyclines sont administrées pendant la période néonatale, mais la pigmentation peut s'ensuivre lorsque le médicament est donné à l'enfant âgé de 2 mois à 2 ans pendant la période de calcification des dents permanentes.

Après extraction du pigment et étude du spectre en lumière ultraviolette les bandes du chlorhydrate de tétracycline se retrouvent dans celles de 220, 270 et 350 μ .

Des extraits de dents normales ne montrent aucune bande d'absorption. Les lignes de pigmentation intense proches de la périphérie de la dentine et la présence lors des traitements itératifs de 2 lignes pigmentées confirment également l'origine médicamenteuse de cette coloration.

2°) Le début de la calcification des dents de lait a lieu vers le 5° mois in utero, la calcification de la deuxième dentition commence au plus tard à la naissance.

La décoloration des dents peut, en effet, se manifester lors de la première dentition, de la seconde ou même des deux à la fois. Elle dépend essentiellement du moment de l'administration, du médicament, pour affecter des groupes de dents chronologiquement différents des dents intactes. C'est ainsi que les incisives de la première dentition peuvent être fréquemment décolorées au niveau du collet tandis que les canines de lait et

les secondes molaires temporaires paraissent saines puisqu'elles se développent plus tard. Il faut en déduire que le traitement aux tétracyclines a eu lieu pendant les deux ou trois premiers mois de la vie de l'enfant.

L'étendue de la ternissure est fonction de la durée du traitement. Plus elle aura été prolongée et plus importante sera la décoloration pour autant que le traitement se soit déroulé au cours du développement dentaire.

La pigmentation varie également en fonction du type de tétracyclines utilisé. WEYMAN (1965) a fait une étude sur 70 enfants présentant des pigmentations dentaires dues aux tétracyclines qui montraient des nuances diverses : gris-brunes, jaunes, brun-jaunes. Le gris-brun correspond , selon lui, à l'usage exclusif de la chlortétracycline, de la démethylochloretétracycline et de l'oxytétracycline. La teinte brune-jaune diffuse se rencontrerait lors du changement du type de tétracyclines; par exemple lors du passage de la chlortétracycline à un autre membre du groupe des tétracyclines. Certains cas cependant ne présentent de coloration brune-jaunâtre que sur la face labiale des incisives. Il s'agit d'une teinte jaune qui fonce par exposition à la lumière. Le reste de la surface dentaire qui ne voit pas le jour reste jaune-clair. Cette différence est également valable pour le tissu osseux . (HILTON 1962) .

La décoloration est visible parce que les dents de lait normalement blanches sont devenues jaunâtres. Les dents de lait altérées se distinguent alors nettement des dents permanentes qui sont de couleur crème. Un traitement de courte durée se contente de renforcer la couleur naturelle des dents permanentes et les effets passent inaperçus la plupart du temps.

On détecte la coloration anormale des dents en utilisant la lumière de WOOD qui donne une fluorescence dorée, caractéristique à la lumière ultraviolette. Ce test ne peut pas s'appliquer aux teintes brunes et gris-brunes qui ne donnent pas de fluorescence.

De ces différentes confrontations il ressort déjà que la thérapeutique administrée précocement pendant la grossesse provoque des colorations prédominantes au niveau du bord incisif des dents antérieures. Les administrations plus tardives entraînent l'atteinte électorale des zones cervicales des dents antérieures et des molaires de lait.

La littérature spécialisée fait état et insiste sur l'interdépendance qui existe entre la localisation des pigmentations, l'âge de minéralisation et le moment de l'administration des tétracyclines. (KEIL 1965, KIENITZ 1963, KLINE et COL. 64, RENDLE-SHORT 1962, WALLMAN et HILTON 1962, WEYMAN et PORTEOUS 1963, WITCOP et WOLF 1963).

On ne s'explique cependant pas les colorations gris-brunes provoquées par l'action de la lumière et celles qui peuvent exister à l'état normal c'est à dire en l'absence d'administration médicamenteuse. Dans ce cas, cependant il n'y a pas de fluorescence caractérisée aux ultraviolets. On discute comme étiologie possible la naissance prématurée et l'ictère néonatal.

A cet égard il convient de remarquer que toutes les pigmentations que nous pouvons observer dans les séries de jumeaux décrites précédemment ne se rapportent pas obligatoirement aux administrations de tétracyclines. Il conviendra d'établir un diagnostic différentiel basé sur le passé du malade examiné. Certaines altérations acquises

font penser à une coloration tétracyclinique. L'ictère néonatal donne aux dents une couleur jaune, mais ce jaune est à tendance verdâtre. Il s'agit, dans ce cas, d'un pigment originaire de la bile qui se fixe surtout sur les tissus peu ou récemment calcifiés; il n'existe pas de lésions hypoplasiques, l'émail formé avant la naissance n'étant pas concerné. L'émail récemment produit se colore par contre d'une manière diffuse. L'hématoporphyrurie peut colorer la dent en jaune rosé. (L'hématoporphyrurie est un produit de décomposition de l'hémoglobine que l'on rencontre dans certaines affections s'accompagnant de destructions importantes de globules rouges. L'hyperpituitarisme provoque une coloration jaune grisâtre, l'hyperfonctionnement des capsules surrénales une pigmentation jaune. Dans l'achro-nosis héréditaire les dents sont brunes, et dans la maladie de LOBSTEIN jaunes claires rappelant la corne blanche . (BRABANT, KLEES et PHILIPPART 1954).

III. Aspect microscopique de la dent altérée par les tétracyclines.

Si nous effectuons une coupe de dent contenant une des tétracyclines et que nous l'examinons au microscope, le médicament incorporé apparaît à la lumière ordinaire comme une ligne jaune pâle localisée dans la dentine. A la lumière ultraviolette cette ligne apparaît d'un jaune vif. C'est sa largeur qui donne une idée de la durée du traitement aux tétracyclines. Une coupe perpendiculaire à cette bande colorée permet de reconnaître parfois le rythme quotidien des doses administrées. De plus, dans l'émail la bande ne présente d'ordinaire qu'une fluorescence faible et variable dans son intensité lorsqu'elle est vue à la lumière ultraviolette. A la lumière ordinaire, il n'y a pas de changement évident de la couleur

Fig. 1.

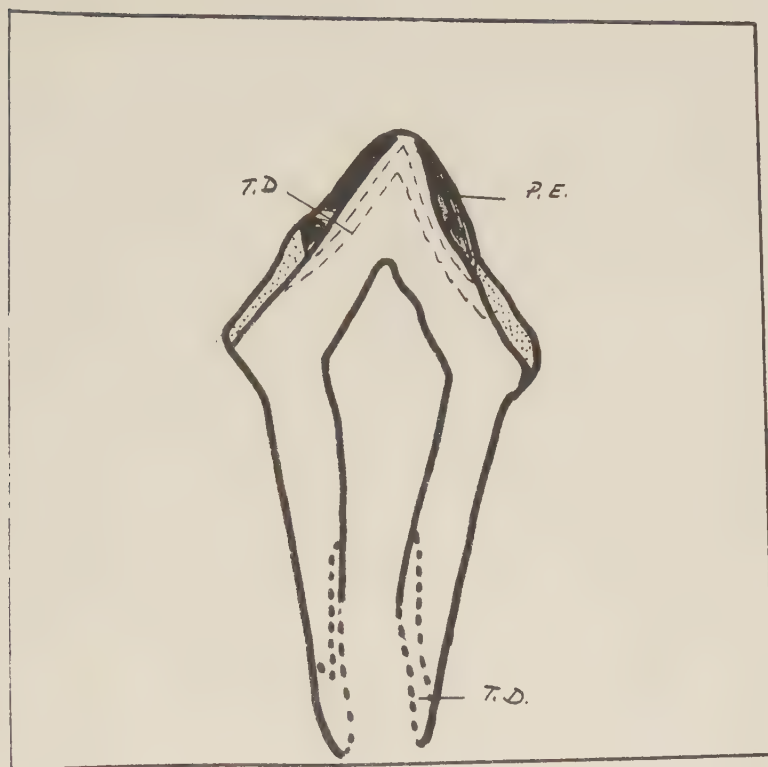
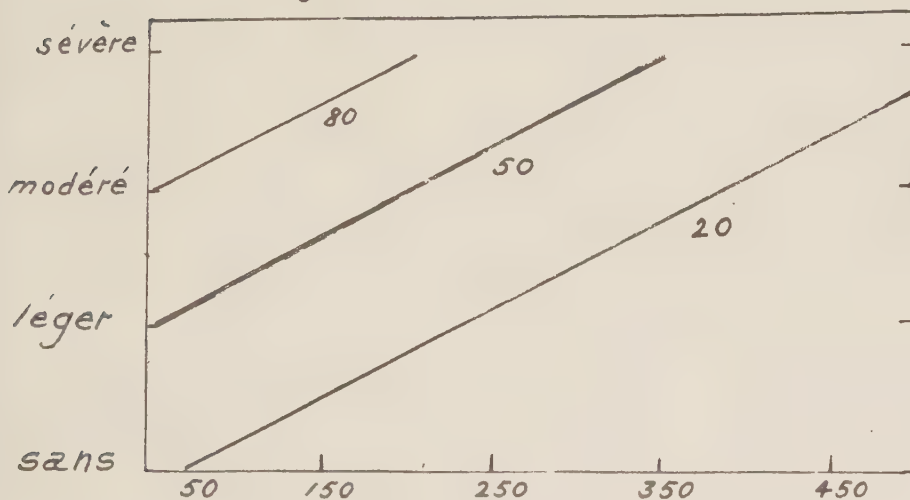


Diagramme de la dent montrant sur la fig 4 les zones d'émail pigmentées (P.E.) et 2 lignes séparées de déposition tétracyclique dans la dentine coronaire et radiculaire. (T.D.)

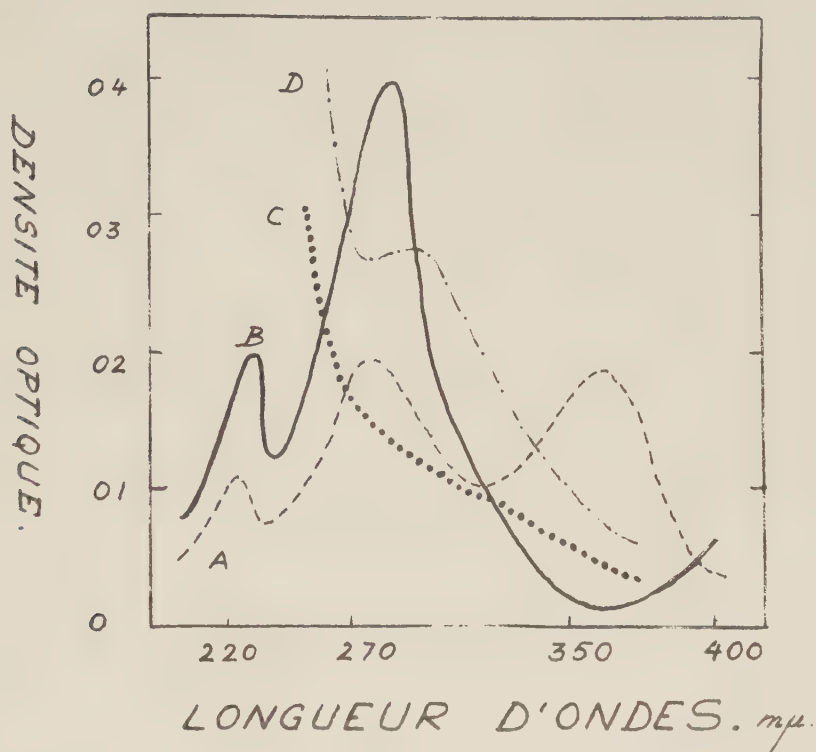
Fig 2.



Relation entre la sévérité des altérations dentaires et la dose totale de tétracycline.

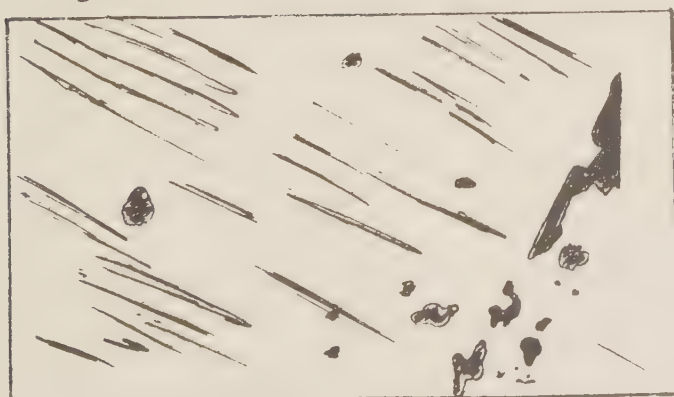
DOSE TOTALE DE TETRACYCLINE. mg par Kg

Fig 3.



Spectres ultraviolets d'absorption en A : la tétracycline (chlorhydrate de)
 en B : tétracycline traitée par l'acide chlorhydrique
 en C : Dent normale
 EN D : dent pigmentée.

Fig. 4.



Section non préparée d'une canine montrant 2 lignes de dépôt tétracyclinique dans la dentine coronaire. (petite fille de 2 ans 1/2).

dentaire, mais la bande apparaît bien comme une ligne trouble. On détecte de temps en temps certaines maladies d'enfance ayant provoqué des lignes troubles soit dans la dentine soit dans l'émail, mais cet effet n'est pas invariable. Par contre la bande jaune dans l'émail, due à la présence des tétracyclines est toujours associée à une ligne trouble.

IV. Tétracyclines et grossesse .

Si nous voulons rendre évidentes les actions néfastes de l'administration des tétracyclines chez la mère sur l'enfant, et plus particulièrement en matière dentaire, il convient en premier lieu de montrer le mécanisme de passage de l'un à l'autre. Les tétracyclines franchissent en effet la barrière placentaire. C'est ce qui les rend appréciables dans certains cas. Pour qu'un antibiotique soit efficace en obstétrique il ne doit pas seulement atteindre un taux sanguin maximum, mais encore il lui faut franchir cette barrière placentaire pour assurer la protection du fœtus. Ce qui rend parfois notre choix difficile lorsqu'il s'agit de procéder à une administration de tétracyclines dans la deuxième moitié de la gestation. Nous verrons plus loin comment se pose la question du compromis à adopter .

Dès 1938 on a pu démontrer le passage placentaire des sulfamides et plus tard de l'erythromycine , des pénicillines, streptomycine, chloramphénicol, chlortétracycline et oxytétracycline . Le poids moléculaire de ces agents se situe au voisinage de 440, et de ce fait étant composés de très petites molécules ils peuvent franchir la barrière placentaire.

On a souvent démontré la mort foetale due aux infections intra-partum. La plus connue reste la pneumonie. Le nombre de parturientes présentant des ruptures de membranes précoces et les phases de "travail" prolongées s'accroît progressivement. Quelque 400 cas de fièvre puerpérale se dénombrèrent encore aux Etats-Unis en 1954. On a mis en évidence des *E. Coli* comme agents prédominants dans 43 % des cas, l'entérocoque dans 27 %, et le staphylocoque dans 11 %. Or tous ces germes sont sensibles aux tétracyclines bien qu'on ne puisse nier une relative résistance dans certaines staphylococcies.

Ainsi que l'a montré un certain nombre d'observations faites par A. FREIER (1961) les tétracyclines se retrouvent dans le liquide amniotique. Aux fins de l'expérience 50 femmes enceintes et à terme sont admises en période de travail actif. A 31 d'entre-elles on administre initialement 500 mg d'oxytétracycline per oral sous forme de comprimés, et 250 mg toutes les 4 heures jusqu'à la délivrance. Les autres reçoivent 500 mg d'oxytétracycline intraveineuse dans une dissolution de 500 cc de dextrose + eau, à des périodes variables avant la délivrance. Des échantillons de sang maternel furent prélevés avant l'administration des antibiotiques et au moment de l'accouchement. Le liquide amniotique fut également prélevé.

Toutes les patientes accouchent per vagina et des spécimens de sang ombilical obtenu par gravitation du côté placentaire sont analysés. La concentration sanguine en oxytétracycline ainsi que celle du liquide amniotique est alors déterminée par la technique de dilution en tube en utilisant 2 cc de bouillie de Penassay et 0,5 cc de culture de *staphylococcus aureus* récent. (18 heures environ) 0,195 mcg/cc et 2 cc de sérum.

La possibilité du franchissement de la barrière hémoplacentaire par l'antibiotique fut clairement démontrée et on put établir dans plusieurs cas un équilibre entre le sang maternel et celui du fœtus. Et ce 3 ou 4 heures après le début de la thérapeutique per oral. Cet équilibre fut atteint plus rapidement dans le cas des parturientes qui avaient eu recours à la voie intraveineuse, sans que toutefois à aucun moment le taux sanguin observé chez le fœtus n'atteigne les valeurs observées chez la mère.

Le Professeur MERGER et DUCAS ont montré également la perméabilité du placenta aux antibiotiques en faisant état du poids moléculaire relativement faible de ces substances. (la plupart d'entre elles n'atteindraient pas les 900) . Les observations réalisées par ces auteurs précisent les conditions de passage transplacentaire des cyclines, et même leur maintien à des concentrations suffisantes dans le lait maternel. Ce dernier point n'a cependant pas pu être affirmé.

MONTFORT, DIAMOND, MACGREGOR et PELUSO ont basé leurs expériences sur un groupe de 128 patientes auxquelles on a administré par voie intraveineuse 500 mg d'oxytétracycline en suspension dans 250 ml de solution glucosée à 5 % . La durée de la perfusion était de 20 à 30 minutes.

Immédiatement après la délivrance un prélèvement de sang fut effectué au niveau du cordon de ces patientes. Alors que les échantillons prélevés 30 mn après l'administration par voie buccale montrent des taux fœtaux de 1,8 à 6,4 microgrammes, ceux analysés 30 minutes après les injections intraveineuses laissent apparaître des taux de 2,3 à 3,8 microgrammes/millilitre. La majorité des concentrations au niveau.

du cordon furent obtenues au cours des accouchements survenus de une à quatre heures et demie après administration intraveineuse. Les taux foetaux s'étalèrent de 1,5 à 4 microgrammes par millilitre avec une grande partie tombant dans la catégorie des 2,5 à 3 microgrammes. Dans certains cas où la délivrance fut retardée, les taux chutèrent de 1,5 à 2,5 microgrammes par millilitre, après treize heures et plus.

La conclusion qu'il faut tirer de ces expériences est que les taux effectifs appréciables sont obtenus quelques minutes après l'administration maternelle et que des concentrations assez importantes persistent longtemps après.

Le passage transplacentaire pour salubre qu'il soit dans la mesure où ce phénomène assure la protection du fœtus, va cependant avoir une série de retentissements au niveau de l'organe dentaire, affecter profondément son esthétique, et d'une manière controversée sa qualité tissulaire.

V . Tétracyclines et carie dentaire .

En dehors des pigmentations disgracieuses on note souvent la présence d'hypoplasies et de caries comme symptômes satellites. (WALLMAN et HILTON 1962, KIENITZ 1963, WITCOP et WOLF 1963, KLINE BLATTNER, LUNIN 1964.) . G. RONDE signale (1967) avoir noté au cours de ses expérimentations des hypoplasies différentes de celles que l'on rencontre chez

certaines rachitiques dans les sillons et sur les cuspidés dentaires. Macroscopiquement ces lésions apparaissent comme des auréoles blanches. Elles prennent l'aspect de défauts de l'émail de forme plane et lisse siégeant en superficie des couronnes dentaires, et font plutôt penser à des hypoplasies congénitales, et même partiellement à une aplasie de l'émail. Dans ces cas il devient difficile de les distinguer avec précision des caries, les hypoplasies constituant le siège électif de ces dernières. (WANNEMACHER 1952). Sur les 21 enfants examinés RONDE ne peut conclure à la seule responsabilité de la tétracyclinethérapie administrée aux mères, dans la fréquence des troubles de la minéralisation de l'enfant.

Ces déminéralisations étant cependant flagrantes lors de l'administration des tétracyclines, on s'accorde sur le fait que ces zones peuvent constituer des points faibles sur lesquels la carie va pouvoir siéger de manière préférentielle. Or ces zones se rencontrent indubitablement plus souvent chez l'enfant dont la mère a subi une cure de tétracyclines avant la naissance. KEIL (1963) en arrive aux mêmes conclusions lorsqu'il assimile la "Xantodontie tétracyclinique" à une embryopathie bénigne à condition toutefois qu'il n'y ait pas eu surdosage à la prescription.

D'après WEYMAN, l'effet des tétracyclines, incorporées à la dentine, sur la "qualité" des dents est encore discutable. WALLMAN et HILTON (1962) pensent que cet effet se traduit par une hypoplasie de l'émail. Mais comme leurs observations comprennent également des cas de prématurés, cette hypothèse prête le flanc à la critique. Les enfants nés avant terme présentent souvent des hypoplasies de ce genre. OWEN (1962) provoque l'hypoplasie adamantine chez le chien en recourant à de fortes

doses de tétracyclines. Il ne faut pas oublier que sur une coupe microscopique il y a toujours perturbation de l'émail le long de la ligne d'incorporation de cet antibiotique.

Néanmoins s'il devait occasionner une hypoplasie observable cliniquement celle-ci serait particulièrement manifeste dans les cas de forte décoloration. Or il n'en est pas toujours ainsi. On peut cependant affirmer sans grand risque d'erreur que la qualité d'un tissu aussi fortement minéralisé que l'émail n'est pas des meilleures lorsque de grosses molécules d'une substance étrangère lui sont incorporées. En tout état de cause leur présence pourrait être un des facteurs responsables de l'hypoplasie.

Les tétracyclines deviennent inactives au point de vue bactérien une fois fixées dans l'os. Il y a tout lieu de croire qu'il en est de même au niveau de la dent. Cliniquement on ne note pas d'inhibition à la carie. La perte de substance provoquée par la carie n'est pas enrayée par la bande d'antibiotique incorporée. (WEYMAN) . Ce qui exclut toute théorie en faveur d'une action bénéfique de l'incorporation tétracyclinique sur la présence et le développement des caries.

G. RONDE (1967) remet en valeur le rapport âge de minéralisation des tissus concernés, âge de l'enfant, période d'administration et quantité totale de tétracycline administrée. L'auteur a dressé un intéressant tableau montrant la corrélation qui existe entre l'intensité des modifications tissulaires et la période de gestation au moment de l'administration de la médication. Les résultats qui découlent de l'observation de 3 groupes de femmes enceintes sont les suivants :

Il est effectif que lorsque le nombre des cures s'élève, l'état pathologique au niveau des dents de l'enfant augmente également. Dans l'interprétation du résultat il y a cependant une difficulté ; il est souvent malaisé d'établir a posteriori le total d'antibiotique ingéré par les parturientes.

Ce total administré dans les cas observés par RONDE (1967) , ROST, PAUL et SEELIGER (1958) comporte une moyenne de 10 gr par patiente dans les cas de listériose. Il s'ensuit que les probabilités de transformations tissulaires au niveau de la dent de l'enfant augmentent quand le poids total de tétracycline administré à la mère dépasse ou atteint une valeur de 10 à 14 gr.

On peut conclure que les modifications pathologiques de la dent de lait croissent dans un rapport constant, lorsqu'une quantité plus élevée de tétracycline est administrée à un degré plus avancé de la grossesse. La durée du traitement n'est à considérer et que dans la mesure où elle influence la quantité et la période d'administration.

La question qui se pose ensuite est de savoir si les modifications notables observées précédemment se répercutent également sur les dents permanentes, et avec quelles conséquences il faudra compter.

Sur 6 enfants pris au début de l'éruption de la seconde dentition RONDE remarque seulement 2 cas avec altérations au niveau d'une première molaire pigmentée jaune-claire au niveau des pointes des cuspides. Les dents permanentes antérieures ne montrent aucune modification.

Les mères de ces 2 enfants avaient reçu des tétracyclines l'une au cours des 5° 7° et 8° mois, l'autre au cours des 7° et 9° mois de leur grossesse. Les localisations correspondent exactement à la zone dentaire permanente en voie de calcification pendant la vie intra-utérine, au moment de l'administration de la tétracycline.

Les observations de WITCOP et WOLF (1963) et KVAAL (1965) confirment ces résultats.

Parallèlement on peut affirmer au vu de ces résultats que les modifications survenues au niveau des dents permanentes n'interviennent pas d'une manière systématique après une cure de tétracycline de la mère. Les localisations semblent devoir se restreindre aux cuspidés des premières molaires permanentes. On voit que les conséquences sont plus anodines que sur la dentition temporaire.

Peut-on en définitive préciser l'incidence exacte de l'administration des tétracyclines sur la carie dentaire ?

Sans aller jusqu'à dire que bien au contraire la susceptibilité à la carie après traitement tétracyclinique chez l'enfant serait moindre (KOPES 1963) on peut admettre que la décoloration produite sur les tissus dentaires par les tétracyclines masque quelquefois un changement de couleur provoqué par la carie et en rend l'identification plus difficile. SWALLOW, HALLER et YOUNG (1963) arrivent à cette conclusion que rien n'est prouvé en la matière.

Nous pouvons cependant, et à la faveur des faits précédents dégager les conséquences thérapeutiques suivantes :

Les tétracyclines administrées pendant la gravidité provoquent au niveau de la dent de l'enfant :

- des pigmentations.
- des hypoplasies de l'émail.
- une possible prédisposition à la carie.

VI . Expérimentations animales.

Les expérimentations animales aboutissent souvent à cette constatation que l'émail serait la partie de la dent la moins atteinte. L'émail du jeune rongeur montre une fixation minime des tétracyclines dans ces tissus. D'après les travaux de KEIL et FRERK (1963) .

L'examen microscopique de la fluorescence laisse apparaître des traces de dépôt tétracyclinique dans le ciment . (KEIL 1965) qui pendant sa formation se combine en grand partie par l'activité métabolique avec la tétracycline. EGER et COL. (1965) constatent que les jeunes rats femelles nourris avec de la tétracycline ne montrent aucune atteinte de l'émail et de la dentine préalablement calcifiée. Les modifications les plus importantes siègent au niveau de la dentine en voie de calcification. Ce qui confirme les observations de KEIL.

EGER poursuit en 1965 ses expérimentations en vue de déterminer le degré exact des troubles de la calcification. La préparation non colorée d'une dent de rongeur examinée à la lumière pénétrante montre une ligne de jonction énamo-dentinaire très nette, et à l'intérieur de la dentine des bandes latérales de fibres collagènes et de cristaux d'apatite. A la lumière polarisée les bandes latérales n'apparaissent plus régulièrement. Correspondant aux bandes fluo-

rescentes, surgissent des perturbations longitudinales au niveau des lignes obliques, qui se rapportent exclusivement à une incorporation irrégulière des cristaux d'apatite. Dans une coupe de dent de rongeur les troubles de la minéralisation sont mis en évidence et expliqués par le fait que la substance dentaire est moins résistante et l'abrasion plus forte.

Dans ce tableau rentrent également les hypoplasies de l'expérimentation animale et celles observées cliniquement. A la lumière ultraviolette les lamelles tendres sont fluorescentes. La cavité pulpaire submergée de tétracycline apparaît intensément tachée. La fluorescence s'étend de la zone périphérique vers la dentine par une ligne de fluorescence, côtoie uniformément la cavité pulpaire et correspond à la dentine primaire.

D'après IBSEN et COL (1965) la différence de comportement dans les dents des différentes tétracyclines est basée sur la combinaison de divers facteurs. La faible fluorescence de la dent pigmentée par la chlortétracycline et fraîchement extraite suggère que cet antibiotique est moins fixé quantitativement par les dents. Mais on observe d'autre-part que les dents imprégnées de chlortétracycline, pyrrolidinométhyltétracycline (P.M.T.C.) et peut-être d'oxytétracycline (O.C.T.) sont éclaircies par l'exposition à la lumière solaire. Ce qui est encore éventuellement le cas pour les dents imprégnées d'oxytétracycline, mais d'une manière certaine pour la démethylchlortétracycline et la tétracycline. Ceci nous indique qu'il y a dans le lot des médications perturbatrices des différences d'action très marquées. Il est généralement reconnu que sous l'action de l'acide lactique des dérivés anhydres se forment, alors qu'en milieu basique les structures de la naphtacène sont brisées. Ce qui tend à prouver que la coloration formée après exposition à la lumière pourrait être en relation avec une certaine susceptibilité des dérivés aux facteurs comparables à la dégradation acide ou alcaline. Les cyclines qui primitivement

suivent la voie acide tourment à la coloration brune, alors que celles qui suivent la route basique deviennent incolores. Pour confirmer cette hypothèse il y a le fait que la C.T.C. est plus sensible à la dégradation alcaline et s'éclaircit d'une manière certaine.

Les expériences *in vitro* cependant ne montrent pas l'évidence d'une différenciation parmi les types de désintégration, et il est curieux de constater que les P.M.T.C et les T.C se comportent si différemment lors de l'exposition à la lumière.

On voit ici que certaines questions relatives à la distribution des tétracyclines dans la dentine et la matrice adamantine, restent encore sans réponse. Et ce d'autant plus qu'il faudra séparer judicieusement au niveau du tableau clinique les effets des cyclines et de leurs dérivés avec les pigmentations provoquées par diverses maladies responsables au même titre de défauts dentaires chez l'enfant.

La seule chose que l'on puisse affirmer ici, est que vraisemblablement la chlortétracycline constitue le dérivé le moins susceptible de provoquer les effets déplaisants décrits au cours de notre étude.

Des faits histologiques de nature similaire se retrouvent au niveau de l'os. GROSEZ (1959) a pu démontrer l'existence de couches d'apposition sur l'os dense haversien, KEIL (1963) décrit au niveau du prélèvement effectué sur la branche montante du maxillaire inférieur et de son système vasculaire d'un cobaye, une concentration notable de tétracycline, au voisinage d'une situation dentaire analogue. La couche d'apposition osseuse était fluorescente. D'après

EGER et COL (1965) la localisation exacte de la tétracycline dans le tissu périodontal du cobaye ne se limite pas à la périphérie du système Haversien et des cavités médulaires, mais forme des bandes intercallées dans les ostéides et l'os complètement calcifié. Dans l'os compact les lamelles internes des ostéones non calcifiées sont imprégnées, alors que dans l'os spongieux ce sont les externes appelées couches d'apposition qui seraient touchées.

La fluorescence tétracyclinique des divers tissus chez la souris, le rat et le porcelet a été mise en évidence à l'aide de la lumière ultraviolette (MILCH 1957)

D'autres expériences indiquent une fluorescence de même nature des tissus calcifiés d'animaux.

ANDRE (1956) démontre une accumulation de tétracyclines sur des parties d'os et de dent calcifiées de souris.

OWEN (1961) a trouvé de la fluorescence tétracyclinique dans l'émail et la dentine d'un chien qui avait reçu de la chlortétracycline pendant un mois.

ROLLE et COL (1962) découvrent une fluorescence caractéristique à la tétracycline dans les squelettes d'embryons de poulet dont les mères avaient reçu des traces de cet antibiotique mêlées à leur nourriture.

KEIL et FRERK (1963) analysent des dépôts de tétracycline dans des incisives de cobaye et déterminent une analogie entre les doses administrées et l'intensité de la fluorescence.

BRUYSKE et COL (1960) décrivent une coloration jaune d'os de rat. Dans divers cas la lumière normale met en évidence une coloration des dents.

BEVELANDER et COL (1961) font part également d'observations réalisées sur des rats qui présentent des pigmentations typiques à la tétracycline après administration pré et post-natale. Ces observations sont faites à l'aide de la lumière ultraviolette.

ANTALOWSKA (1964) montre des observations analogues réalisées sur 3 chiens. La coloration jaune suit une administration pré et post-natale de tétracyclines. Elle est visible à la lumière normale.

D'autres effets nocifs secondaires s'observent lors de l'expérimentation animale. C'est ainsi qu'une dose quotidienne de 5 mg de tétracycline administrée à des souris gravides provoque des malformations du squelette chez le fœtus (FILIPPI et MELA 1967).

La larve invertébrée de l'*Echinarachnus Parma* élevée dans de l'eau de mer additionnée de tétracycline montre après un certain temps une réduction staturale, des malformations de la tête et du corps avec diminution de développement osseux au niveau de son squelette rudimentaire.(BEVELANDER et COL.(1960).

Des embryons de poulet de 8 jours ayant reçu une injection unique de 2,5 mg de tétracycline dans l'oeuf exhibent des troubles de la croissance et des malformations du squelette.

Certains auteurs observent cependant que la nourriture additionnée de tétracycline favorise le développement de jeunes animaux (HEILMEYER 1954)

EGER et COL 1965).

Dans un rapport fait à l'Ecole Dentaire de LOS ANGELES UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IBSEN, et COL.(1965) parlent d'observations faites sur 5 groupes de 3 lapines ayant reçu des doses intra-musculaires de 10 mg par kg / Poids d'oxytétracycline, démethylochloretétracycline, tétracycline, et à cause de son poids moléculaire peu élevé 12 mg par Kg :/Poids de N. (pyrrolidinomethyl) tétracycline. 4 animaux sont retenus pour les nécessités du contrôle. Après 30 jours de traitement une incisive supérieure et une inférieure sont conservées dans un congélateur ; les autres paires sont exposées à la lumière solaire pendant 12 heures . Les dents sont montées sur un fond noir et l'intensité de la coloration est ensuite évaluée par 5 observateurs différents.

Une autre série d'animaux, comprenant un lapin dans chaque groupe, est examinée après une dose orale quotidienne de 20 mg /kg de O.T.C., T.C., C.T.C., D.M.T.C., et étudiée par une méthode similaire..

Comme résultats on obtient : sous lumière ultraviolette toutes les dents prélevées sur les animaux traités par injections montrent une fluorescence jaune-brillante. L'échelonnement de l'intensité montre que :

D.M.T.C = T.C ; P.M.T.C. > O.T.C. >> C.T.C.

Les animaux témoins exhibent une fluorescence bleue normale.

Sous lumière blanche les dents des animaux ayant subi des injections sont plus colorées que celles des témoins. Les dents traitées par la D.M.T.C. et la T.C. apparaissent plus colorées que les autres. La C.T.C. est l'agent de pigmentation le moins actif.

Les administrations orales provoquent les mêmes effets que les injections intramusculaires.

DISCUSSION :

. Quelles sont les conclusions que l'on peut dégager de la série d'expérimentations animales précitées ?

- Tout d'abord on semble d'accord pour supposer que les observations faites dans le domaine animal s'apparentent étroitement à celles constatées chez l'homme.

- Les mêmes faits histologiques se rencontrent sur l'os et au niveau des tissus dentaires.

- Les mêmes effets cliniques sont observés au niveau de la dent et de l'os quel que soit le moyen d'administration.

- La chlortétracycline est l'agent thérapeutique provoquant les pigmentations les moins intenses.

VII - EXPERIMENTATIONS HUMAINES.

SCHWACHMAN et ses collaborateurs avaient déjà en 1958-59 signalé chez 50 enfants atteints de pancréatite fibro-kystique et traités au long cours par la tétracycline, l'apparition dans 80 % des cas d'une coloration brune des dents.

Dans une série d'expérimentations effectuées à la clinique obstétricale de l'Université de Bonn (1957-1963) SEELIGER et RONDE ont fait des observations sur 23 nouveaux-nés. Les mères s'étaient vu administrer de la tétracycline en cours de grossesse. Toutes les colorations dentaires susceptibles d'avoir été provoquées par une administration directe de tétracycline à l'enfant furent écartées.

Une observation clinique intraorale fut établie. On enregistra les pertes de substance par carie, anomalies de positions dentaires et les altérations du tissu gingival. L'évaluation du degré de pigmentation s'effectua à l'aide de l'échelle des valeurs-teintes suivante :

jaune-clair, jaune, gris-jaune, brun-jaunâtre, gris-brun. L'intensité de ces valeurs fut qualifiée de "légère" ou "intense".

13 de ces 21 cas dont les mères s'étaient vu administrer de la tétracycline pendant la gravidité montrèrent des altérations diverses de la dentition de lait. Chez 8 enfants rien de particulier ne fut signalé. Les préparations utilisées comportaient en majorité de l'Achromycine, Auréomycine, Supramycine, Mystécline, et Ledermycine.

Dans quelques cas particuliers la préparation était inconnue.

L'expérimentation a montré clairement que la thérapeutique à base de cyclines, administrée pendant la prime grossesse provoquait des altérations décolorantes dont le siège électif se situait sur le bord libre des incisives et des molaires temporaires.

D'après GRON et JOHANNSEN (1961) ATKINSON et HARCOURT (1962) une coupe longitudinale d'une dent de lait observée à la lumière ultraviolette montre la présence de larges bandes fluorescentes développées parallèlement à la ligne de jonction énamo-dentinaire.

Dans ces régions ils notent la présence de nombreux tubuli avec des zones peritubulaires gravitant autour d'une tâche sombre sous forme d'anneaux jaunes lumineux et fluorescents.

J. MACAULAY et LYSTINA rapportent 5 cas où pendant la grossesse la démethylechlortétracycline fut administrée à de futures mères.

Dans le 1^{er} cas : pendant le 8^e mois de la gestation 600 mg de D.M.T.C. pendant 5 jours. L'éruption dentaire chez l'enfant est normale mais les dents sont jaune-beurre avec fluorescence jaune sous lumière ultraviolette. En un an la coloration devient brunâtre et la fluorescence diminue les II I / I II sont les plus touchées. Les 1^{ères} molaires sont modérément atteintes. Les secondes molaires sont normales à l'exception des surfaces occlusales.

Dans le 2^e et 3^e cas il s'agit de jumeaux de 3 ans. A la 26^e semaine de la gestation la mère reçoit 600 mg de D.M.T.C. par jour pendant 5 jours pour une dent abcédée. Aucun autre médicament pendant la grossesse sauf quelques vitamines. Les 2 enfants ont une croissance et un développement normaux. Sur les 2 cependant les premières molaires laissent apparaître

sur la surface occlusale une coloration brun-jaune avec fluorescence jaune à la lumière ultra-violette.

Le cas n° 4 fait état d'une filette de 3 ans. Bonne délivrance. Pas de jaunisse à signaler pendant la période néonatale. Bon état général de la mère jusqu'à la 28^e semaine de la gestation ; alors 600 mg de D.M.T.C. par jour. pendant 4 jours pour une sinusite. Pas d'autre médication. A l'âge de 3 ans tâches jaunes-brunâtres sur les II I | I II ; V IV | IV V et les molaires sont tachées seulement sur les surfaces occlusales. Pas de fluorescence des dents à l'exception des surfaces occlusales des molaires.

Cas n° 5 : Petit garçon de 4 ans. Poids et délivrance normaux. Période néonatale sans histoires. 3 jours avant la délivrance la mère reçoit la première dose de 600 mg de D.M.T.C. pour une rupture de membrane. La thérapeutique est continuée après la naissance. A l'éruption des dents le 1^{er} tiers gingival des incisives et des premières molaires montrent une coloration jaunâtre avec un jaune brillant et fluorescent sous lumière ultraviolette.

Résultat : La déméthylchlortétracycline (D.M.T.C) administrée 3 à 6 jours avant la délivrance passe de la circulation maternelle au travers de la barrière placentaire et apparaît aux différents niveaux sanguins et tissulaires de l'enfant nouveau-né.

KUTSCHER et ZEGARELLI (1966) signalent 7 cas recrutés parmi des mères ayant reçu de la tétracycline pendant la période prénatale. A toutes on avait administré une dose similaire et quotidienne de 1 gr depuis la rupture de la membrane jusqu'à la délivrance.

Chaque enfant fut assujetti à une rigoureuse détermination de la dyschromie dentaire à l'aide du teintier de S.S. WHITE pour obturations en porcelaine ;

ce dernier devant servir de témoin.

Les 7 enfants examinés montrent des dents de lait dont certaines, ou selon le cas, toutes, peuvent être considérées comme étant définitivement colorées selon les standards américains.

Les 7 cas ont été étudiés à la lumière ultraviolette.

Résultats :

Les dents colorées ne sont pas toutes fluorescentes. Certaines dents qui d'après les standards américains ne semblent pas décolorées sont cependant fluorescentes.

Ces auteurs remettent en cause la validité du test de fluorescence en tant que critère valable dans le diagnostic du dépôt tétracyclinique dans les dents de lait. Cependant sur les 7 cas rapportés, en relation avec la statistique de la fréquence incidente des dents de lait pigmentées chez l'enfant lorsque la mère a reçu des cyclines antepartum, la responsabilité certaine de cette médication est prouvée. Cette affirmation est encore plus vraie lorsque les mères ont été traitées pendant les dernières jours de la grossesse.

TOAF et DAVID (1966) examinent 94 enfants âgés de 3 à 6 ans dont les mères ont été traitées par les tétracyclines et oxytétracyclines pendant la gravidité. La durée moyenne du traitement avait été de 15 jours ; la dose quotidienne / 1 Gr.

Les colorations dentaires étaient présentes dans 13 cas. Par contre aucun des 47 enfants exposés au médicament in utéro de la 15^e à la 24^e semaine de la gestation ne montre d'anomalies de teinte.

Parmi 15 cas exposés de la 25^e à la 28^e semaine 1 seul était affecté ; alors que la moitié de ceux qui avaient été exposés à partir de la 29^e semaine jusqu'au terme, montraient des colorations d'extension, d'intensité, et de couleur variables.

WALLMAN et HILTON (1962) rapportent les cas de 2 enfants présentant une pigmentation osseuse jaune après institution de fortes doses de tétracycline. Les mêmes auteurs publient en 1962 un travail d'observation relatif et complémentaire à ce problème. Ils donnent les résultats d'examens effectués sur 50 enfants ayant reçu des doses prophylactiques et thérapeutique de tétracycline. A l'aide d'examens physiques, cliniques et fluoro-microscopiques d'une coupe longitudinale de dent temporaire extraite à une fillette de 2 ans 1/2 ; on établit que cet antibiotique est bien l'agent nocif causal.

En dehors de ces 4 exceptions ils rencontrent des colorations jaunes chez tous les sujets examinés. Les atteintes les plus sévères sont observées au niveau du 1/3 gingival des incisives, canines et cuspides des molaires.

Les colorations les plus intenses étaient accompagnées d'hypoplasies. Les enfants très jeunes montraient une pigmentation jaune-claire, alors que chez les plus âgés elle était brunâtre.

Les auteurs proposent une explication expérimentale à ces phénomènes colorants.

Ils réalisent une coupe de dent traitée in vivo par la tétracycline. Une moitié de la dent ainsi sectionnée est conservée à la lumière normale et se colore progressivement jusqu'au brun. L'autre moitié de dent conservée à l'abri de la lumière, donc dans l'obscurité, reste claire. On peut conclure que la pigmentation brune, non fluorescente est le résultat du traitement tétracyclinique. Ce dernier a provoqué dans le cas concerné une oxydation du complexe or-

thophosphato-tétracyclinique activée par l'exposition à la lumière.

Les expérimentateurs pensent cependant que les traitements à base d'oxytétracyclines sont moins susceptibles de provoquer ces lésions.

Peu après ils testent 46 enfants venus avant terme afin de déterminer dans quelle mesure les hypoplasies et les pigmentations apparaissent également chez le prématuré : 13 sujets auxquels on avait administré des tétracyclines montrent des dents atypiquement colorées. Dans un des cas ils notent une hypoplasie adamantine sans tétracyclinothérapie préalable. Mais l'enfant avait présenté un ictère néonatal qui aurait pu être l'agent causal. 1 de ces enfants avait reçu de l'oxytétracycline (O.C.T.).

DAVIES et COL (1962) analysent un fragment de fémur et une incisive centrale supérieure ayant appartenu à une fillette de 11 jours. Cette analyse est faite après un accouchement ad excitum et une cure de tétracycline de 5 jours de la mère. Les 2 tissus montrent une fluorescence jaune très intense plus marquée au niveau dentaire. La coloration est déjà apparente à lumière du jour ; la dentine est plus fluorescente que l'émail.

D'après MILLER (1962) chez 50 % des prématurés les colorations jaunes sans fluorescence tétracyclinique caractérisée apparaissent accompagnées d'hypoplasies. Lorsqu'un traitement aux tétracyclines est institué on peut observer la fluorescence correspondante chez le prématuré.

KVAAL (1965) fait part de ses résultats après examen de 14 enfants prématurés, âgés au moment de la consultation de 6 à 7 ans. Parmi eux, 5 n'ont reçu aucune médication ; 9 ont reçu dès les premières semaines des doses totales de 110 à 480 mg d'Achromycine et de tétracycline

Les 5 cas traités à l'Achromycine présentent des colorations fluorescentes sur les dents temporaires.

Un des cas est cité comme exemple :

Poids - Taille à la naissance : 1540 gr - 40 cm

Dose totale : 160 mg d'Achromycine dans les 1ers jours de vie.

Etat dentaire à l'âge de 7 ans et 10 mois.

- Dents temporaires : Aplasies sévères de l'émail. Colorations jaunes-brun sur toutes les dents.

- Dents permanentes : Incisives et une molaire au maxillaire inférieur.

Incisives canines et prémolaires au maxillaire inférieur

Normales dans leurs structures périphériques adamantines

A la lumière ultraviolette les dents temporaires accusent une fluorescence jaune-claire. Fluorescence bleue normale pour les dents permanentes. Ce cas présente par ailleurs des caries multiples.

- Autre cas d'un enfant né à terme :

- Dose totale : 900 mg de Ledermycine (déméthylchlortétracycline).
administrée à la 3^e semaine.

- Etat dentaire à l'âge de 2 ans 1/2 :

La portion gingivale des incisives temporaires au maxillaire supérieur est bleue. Canines et premières molaires sont également colorées. Ces dents présentent une dyschromie maximum au niveau des bords incisifs et occlusaux qui décroît progressivement vers la portion gingivale. Pas d'hypoplasies constatables cliniquement.

Les résultats de KVAAL confirment les observations de MILLER. Les auteurs expliquent ces phénomènes par une plus grande réceptivité des tissus aux influences nocives lorsque le développement est plus rapide. Lorsque l'oxytétracycline est employée (Terramycine) les pigmentations n'apparaissent pas. 3 enfants qui avaient reçu des doses globales de 140 à 1160 mg ont montré de légères hypoplasies sous forme de tâches blanches siégeant sur les faces occlusales des premières molaires supérieures.

- 5 prématurés ne montrent aucune ternissure, 2 enfants accusent des hypoplasies sur les autres molaires de lait. KVAAL conclut que la prématurité ne suffit pas à provoquer les hypoplasies. Ses affirmations corroborent de ce fait les résultats obtenus par WALLMAN et HILTON (1962).

D'autre part on a pu démontrer que des doses globales faibles ne conduisent pas obligatoirement à des colorations visibles cliniquement. Dans cette éventualité seule une recherche de fluorescence à l'aide du microscope laisserait apparaître les lésions.

KEIL (1965) décrit 3 observations de nature à étayer cette proposition:

1er cas : une patiente de 21 ans qui pour des raisons orthodontiques subit l'avulsion des 4/4 . Ces dents présentent un aspect clinique normal, mais laissent apparaître 2 bandes circulaires fluorescentes d'une manière très nette. La persistance du dépôt fluorescent dans ce cas aura été de 11 années.

2° cas : on avulse pour des raisons orthodontiques une /4 d'apparence saine. Dans la dentine coronaire on découvre une bande fluorescente jaune-or vraisemblablement provoquée par un traitement tétracyclinique administré 4 années plus tôt à l'âge de 9 ans.

Dans ces 2 cas les dents en cause ne montrent aucun signe clinique. Elles ne portent ni caries ni colorations. Il n'y a pas d'hypominéralisations de la dentine au niveau des bandes circulaires. On ne déplore pas de lésions de l'émail.

3° cas IV/ a été extraite pour résorption de la racine temporaire et pour cause de carie. Au niveau du plancher pulpaire on constate alors une ligne de fluorescence que l'on peut rapporter à une administration périnatale d'auréomycine. Là non plus il n'y a d'évidence de lésions adamantines.

KIENITZ (1963-1965) rapporte les cas de 124 enfants traités en milieu hospitalier à la tétracycline pour des maladies infectieuses. Il compare ces cas à 150 autres n'ayant pas reçu d'antibiotiques et n'ayant pas non plus présenté de symptômes d'hyperbilirubinémie à la naissance.

Sur le groupe des 124 patients 52 ne présentent pas de dyschromies dentaires; 10 parmi eux montrent des atteintes de l'émail seul, 50 enfants accusent des pigmentations. Parmi ces derniers 29 présentent des pigmentations légères, 4 des colorations moyennes et 17 sont atteints de manière intense. 12 cas laissent apparaître une combinaison de lésions adamantines et de pigmentations.

Les canines et les premières molaires temporaires sont les plus touchées. L'anamnèse permet de déterminer une relation directe entre l'âge de l'enfant, la dose globale par Kg/poids de l'enfant et le facteur fréquence-intensité des modifications dentaires. Par contre, aucun rapport ne peut être établi entre la maladie ayant amené l'institution de la thérapeutique et les colorations. Dans la majorité des cas, la tétracycline avait été administrée pour des infections du tractus intestinal et des voies respiratoires. Dans d'autres observations pour des cas de néphrites, méningites purulentes, stomatites abcès et brûlures infectées secondairement. 23 de ces jeunes patients avaient plus de 3 ans au mo-

ment du traitement ; 12 parmi eux présentaient des lésions typiques au niveau des dents permanentes avec atteinte élective des incisives latérales, et des canines supérieures et inférieures. Rien d'anormal à noter sur les dents de lait.

La durée du traitement et la dose globale administrée se situent dans ces cas au dessus de la moyenne. Les colorations sont cependant moins intenses que chez les jeunes patients traités avant l'âge de 3 ans.

De toutes les tétracyclines analysées, (tétracycline, déméthylchlorotétracycline, oxytétracycline, et pyrrolidino-méthyltétracycline) c'est l'oxytétracycline qui a causé le moins de dommages dentaires.

Aucun cas n'est fait ici de la fréquence des caries.

Le passage placentaire nous est signalé par COHLAN (1961) qui rapporte, parmi les premiers, l'observation d'une jeune primipare de 24 ans à laquelle on avait administré 1 gr de tétracycline pro die pendant 3 semaines précédant la délivrance. Des prélèvements effectués sur les fémurs, côtes, mandibules et dents de lait de l'enfant prématuré exhibent une fluorescence tétracyclinique intense. RENDLE-SHORT (1962) rapporte le cas d'un enfant, qui a l'âge de 1 an présente des dents d'un jaune brillant de forme normale. La mère indique que pendant les dernières 6 semaines de sa gestation elle avait reçu de la tétracycline pour combattre une infection.

KUTSCHER et COL. 1963 font état d'un jeune garçon qui n'avait pas reçu de tétracycline post-partum. La mère âgée de 21 ans avait été traitée à la tétracycline au cours de la 28^e semaine de sa grossesse en raison de contractions utérines irrégulières. La dose était de 250 mg toutes les 6 heures et globalement elle avait reçu 20,75 gr.

L'enfant était né avec 3 jours d'avance.

Lors de la consultation pédiatrique le garçon a 3 ans et 10 mois. Toutes les dents temporaires sont sur les arcades et en position normale. Pas d'obturations. Absence de caries. Mais colorations anormales. A la lumière ultraviolette on constate une fluorescence jaune typique de toutes les dents.

ADLER (1963) trouve chez un enfant de 2 ans une coloration orange-jaune de toutes les dents temporaires présentes sur les arcades. Elle est cependant localisée au tiers cervical sans hypoplasies. La mère avait reçu pendant les premiers 4 mois et les 3 derniers 1 gr de tétracycline par jour pour une acty-nomycose localisée à la région cervicale du maxillaire inférieur gauche.

WITCOP et WOLF (1963) disposent d'une casuistique particulièrement fournie. Ils examinent 17 enfants âgés respectivement de 2 ans 1/2 à 7 ans et trouvent des colorations combinées à des hypoplasies dentaires. La localisation correspond aux périodes de calcification dentaires.

- 15 sur les 17 enfants présentent des hypoplasies adamantines au niveau des dents temporaires.

- 2 parmi les 17 avaient reçu des tétracyclines au 9° et 11° mois de leur existence. Ils montrent des hypoplasies des bords libres incisifs et des sur-faces occlusales des

$\begin{array}{c} 6 \quad 6 \\ 6 \quad 6 \end{array}$ permanentes. Les colorations siègent sur les

zônes hypoplasées.

Les traitements avaient été institués au cours de maladies infectieuses telles que : otites, épisodes respiratoires, diarrhées, pneumonies. Un seul de ces enfants était venu avant terme.

KLINE, BLATTNER et LUNIN (1964), sur un groupe de 9 enfants examinés trouvent 7 cas de pigmentations tétracycliques jaunes. Dans les 2 cas épargnés,

la tétracycline avait été administrée aux mères au cours du 3^o mois de la grossesse. Les autres mères avaient subi les traitements à des stades plus avancés.

KLINE et ses collaborateurs constatent à l'issue de leurs examens que toute médication tétracyclinique, administrée après le 4^o mois de la gestation, est susceptible de se fixer dans les tissus durs de la dent en cours de développement.

- 6 enfants du groupe montrent divers degrés d'hypoplasies et pertes de substances dentaires par carie.
- Cependant 4 enfants dont les mères n'avaient reçu que de l'erythromycine ont des dents libres de toute lésion.

Une des mères ayant été traitée à la tétracycline, combinée à d'autres préparations pour une leucémie, et ce pendant une longue période au cours de sa gravidité, des colorations jaunes se manifestent sur les dents temporaires de son enfant. Un contrôle effectué à la lumière ultraviolette signe une fluorescence tétracyclinique des plus typiques.

KIENITZ (1966) appelle notre attention sur un cas analogue :

La mère d'un prématuré s'était vu administrer dans les 3 jours qui avaient précédé sa délivrance 13 X 250 mg de Rolitétracycline. L'enfant revu en consultation à l'âge de 1 an et 7 mois est affecté de pigmentations jaunes sur toutes les dents temporaires apparues.

Discussion :

. Il convient ici de dégager avec netteté les conclusions qui émanent de ces expérimentations humaines faites par les divers auteurs :

- Les tétracyclines administrées pendant le premier cycle de la grossesse altèrent plutôt le bord libre des incisives temporaires.

- Au cours du dernier cycle, elles s'attaquent plutôt aux zones cervicales des incisives et des molaires temporaires, avec apparition alternée et plus rare d'hypoplasies au niveau des sillons et cuspidés des molaires permanentes.

- Des doses globales faibles ne conduisent pas obligatoirement à des colorations visibles cliniquement. Dans cette éventualité seule une recherche de fluorescence à l'aide du microscope mettrait en évidence ces lésions.

- Les pigmentations tétracycliques sont bien en rapport direct avec les facteurs durée et dose de l'administration. Cependant il semble que la dose totale d'antibiotique reçue soit un facteur plus important que la durée du traitement dans la genèse de ces dyschromies dentaires.

- La localisation des atteintes tissulaires permet de déterminer à coup sur et à l'aide des périodes de calcification, un traitement tétracyclique. Même si ce dernier est intervenu des années auparavant.

- Les différences entre les tétracyclines sont évidentes pour des concentrations diverses. Les fluorogrammes montrent que l'oxytétracycline et la chlor-tétracycline provoquent les décolorations et fluorescences les plus faibles dans les tissus osseux et dentaires.

- Ces tissus sont atteints simultanément dans la majorité des cas.

- Les colorations siègent de préférence sur les zones hypoplasées. Les hypoplasies adamantines se localisent sur les surfaces dentaires en voie de calcification pendant le traitement aux tétracyclines.

- Les tétracyclines injectées par voie parentérale ou intraveineuse semblent avoir des effets plus nocifs que lorsqu'elles sont administrées par voie orale. La méthode intraveineuse reste la plus susceptible de déterminer des lésions dentaires.

- La dentine radiculaire présente les mêmes atteintes que les autres tissus dentaires ; mais elle échappe au regard et de ce fait ne concerne pas les effets inesthétiques.

VIII . OBSERVATIONS PERSONNELLES - CONTRIBUTION -

- CASUISTIQUE -

Toutes les observations faites sur des jeunes patients ont été réalisées au cours de mes consultations et sur enquêtes personnelles. Un des cas relatés provient du Service de Gynécologie de l'Hôpital Foch à Paris.

- 15 cas ont pu être retenus et examinés à postériori. Il semble qu'à l'heure présente ces cas soient de moins en moins nombreux en France car l'alarme a été partiellement donnée. Dans les services hospitaliers, le phénomène de la dyschromie dentaire après administration de tétracyclines à la mère pendant la grossesse semble connu. Nous ne pouvons donc plus nous baser sur des faits présents, mais devons remonter dans le temps, le cas détectés ayant déjà 2 à 3 ans d'âge.

- 6 cas parmi les plus caractérisés seront relatés d'une manière détaillée.

Les faits sont établis d'après l'anamnèse des jeunes enfants appelés à nous consulter pour des colorations anormalement jaunes de la première dentition. L'aspect particulièrement disgracieux des dents antérieurs avait fini par inquiéter l'entourage de l'enfant.

L'interrogatoire de la mère avait permis chaque fois de retracer avec précision l'histoire de sa grossesse, et de déterminer avec certitude la nature, période et les dates d'administration des antibiotiques incriminés dans notre étude. Nous avons noté en même temps les autres thérapeu-

tiques susceptibles d'avoir été prescrites pendant la période de gestation des mères. Les enfants prématurés ont été écartés de cette étude, de même que certains cas qui se présentaient avec trop d'imprécisions.

Furent exclus également les cas où l'enfant avait subi une thérapeutique tétracyclinique post-natale au cours des maladies d'enfance, ainsi que ceux qui avaient présenté un ictère néo-natal.

Il convenait en effet d'éliminer scrupuleusement toutes les altérations et anomalies acquises que l'on peut rencontrer au niveau de la dent de l'enfant et qui nous obligent à établir un diagnostic différentiel souvent difficile du fait des nombreuses dysplasies qui s'apparentent étroitement aux décolorations observées.

A cet égard il peut s'imposer de citer les plus importantes de ces hypoplasies afin d'éviter toute confusion :

a) certaines tâches brunes de l'émail dont on pense qu'elles résulteraient d'une pigmentation des tâches blanches que l'on observe couramment sur les faces antérieures des dents. Ces tâches se présentent sous un aspect opaque opalescent. Mais, superficielles elles donnent au toucher une sensation de rugosité. L'émail touché est très friable à l'usure, ce qui n'est pas pour les pigmentations tétracyclaniques. On les dénomme dysplasies de MELLANBY.

b) La dent de TURNER . L'hypoplasie de l'émail est parfois limitée à une seule dent permanente bi-cuspidée. Elle présente une couronne de teinte brunâtre, petite, irrégulièrement formée et l'émail manque tantôt complètement, tantôt par plages. Cette hypoplasie résulterait de la propagation d'une inflammation ou infection peri-apicale de la dent de lait sus-jacente au germe

de la dent définitive. Quand la dent de lait tombe, l'infection peri-apicale disparaît et une régénération commence au niveau du sac dentaire. Cette régénération fournit un tissu capable d'élaborer du ciment atypique qui peut recouvrir partiellement la couronne de la dent. Mais dans ce cas il s'agit d'une dent isolée alors que les pigments tétracycliques se déposent presque toujours sur un groupe de dents de préférence antérieures.

c) On pourrait aussi confondre l'objet de notre étude avec une mélanodontie infantile de BELTRAMI et ROMIEU qui se caractérise à son stade précoce par l'apparition sur les dents temporaires antéro-supérieures de tâches brunes foncées. Mais ces lésions sont suivies de larges pertes de substance pour se terminer par une désagrégation totale de la dent qui ne subsiste plus qu'à l'état de moignon.

d) Certaines formes d'hyperpituitarisme provoquent une densification et une dureté anormales de l'émail et de la dentine. Pour cette raison les dents ont une couleur jaunâtre. Mais la largeur et la longueur des dents est également affectée et elles paraissent alors anormalement grandes.

e) L'épidémolyse bulleuse pouvant débiter dans le jeune âge, parfois in utero, provoque des lésions dentaires dystrophiques. Presque toutes les dents montrent des tâches brunes sombres. La dentine visible au niveau de la face triturante a une teinte jaune, un peu transparente, opalescente qui rappelle l'aspect du sucre d'orge. Mais les formes dentaires sont modifiées également ; les incisives prennent le forme de "petits tonneaux", les molaires de "bourses" avec forte abrasion.

f) La méningite tuberculeuse provoque des lésions dentaires sous l'influence des phénomènes pathologiques du système nerveux central qui influencent la répartition des sels minéraux dans l'organisme. Il s'agit d'une altération neuro-trophique de l'organe dentaire.

Trois mois après le début de la maladie on note l'apparition de tâches blanchâtres au niveau de l'émail. Ces tâches se localisent dans la zone cervicale vestibulaire des dents de lait antéro-supérieures. La dentine coronaire prend peu à peu une coloration brunâtre. Mais la sensibilité de cette dernière est très vive et le processus devient rapidement destructif.

g) L'ictère néonatal qui est une des principales causes de confusion avec les agents colorants étudiés ici et qui nous a conduit systématiquement à éliminer les cas soupçonnés d'avoir présenté une telle affection à la naissance.

Cette jaunisse peut en effet donner aux dents une couleur jaune-verdâtre surtout chez les sujets très jeunes dont les dents sont en train de se calcifier. Il s'agit d'un pigment originaire de la bile qui se fixe surtout sur les tissus calcifiés ou récemment calcifiés ; il n'existe pas de lésions hypoplasiques ; l'émail formé avant la naissance est dépourvu de coloration, l'émail récemment produit se colore par contre d'une façon diffuse.

h) Nous avons déjà vu que certains troubles endocriniens étaient capables de provoquer des colorations se rapprochant de celles qui font l'objet de notre travail.

Toutes ces causes possibles ayant été exclues, nous avons dressé un bilan clinique des muqueuses, de l'état de la dentine, des obturations manquantes ou défectueuses, anomalies de position, et pertes de substance.

Selon la méthode préconisée par ZEGARELLI et ses collaborateurs nous avons pris comme éléments de comparaison pour évaluer le degré des pigmentations le teintier pour ciments porcelaine de S.S. WHITE.

Les enfants observés se trouvant tous en cours de traitement endodontique pendant de longs mois, il fut possible de déterminer au fur et à mesure de l'évolution des dents permanentes, les éventuelles pigmentations qu'elles auraient pu présenter au cours de leur apparition sur les arcades.

Toutes les observations consignées ici se rapportent à des dents de lait dont certaines ou toutes pouvaient être considérées comme définitivement pigmentées, d'après les standards en vigueur.

Les tests de fluorescence ont été réalisés en chambre noire à la lumière de WOOD à l'aide d'une lampe OSRAM, H B O . 1 200 W, filtre d'excitation B G 12, longueur d'ondes 430-490 Å.

Résultats :

Les observations personnelles laissent apparaître des atteintes variables au niveau des organes dentaires. Le mode de recrutement des jeunes sujets ne nous ont pas permis de déterminer dans quels cas les administrations de tétracyclines pendant la grossesse étaient sans effet nocif sur les dents de l'enfant.

La répartition des préparations à l'intérieur des groupes examinés suivait l'ordre :

Groupe I

1 Patiente	Hexacycline
1 Patiente	Hexacycline
1 Patiente	mystécline

Groupe II

3 Patientes	Amphocycline
2 Patientes	Rubitracine tétracyne

Groupe III

4 Patientes	Tétracycline
2 Patientes	Tétracycline
1 Patiente	Mexocine.

Tableau montrant la relation intensité des lésions avec le moment de l'administration :

Dans le groupe I atteintes très légères.

Les patientes ont reçu la tétracycline :

- 1 - dans le 2° tiers de la grossesse.
 - 1 - au début du 2° tiers de la grossesse.
 - 1 - a la fin du 2° tiers de la grossesse.
-

Dans le groupe II .atteintes légères.

- 2 - dans le 2° tiers (Fin du) de la grossesse.
 - 1 - au 3° tiers (imprécis).
 - 1 - début du 3° tiers.
 - 1 - début du 2° tiers.
-

Dans le groupe III . atteintes sévères.

2 - dans le 1° tiers.

4 - dans le 3° tiers.

1 - Pendant toute la grossesse.

Les 2 patientes ayant été traitées dans le 1° tiers révèlent avoir reçu une deuxième administration lors du tiers suivant.

Sur les 15 cas observés il convenait de déterminer dans quelle mesure les administrations de tétracyclines avaient des retentissements sur les dents permanentes.

- 3 de ces sujets avaient atteint ou dépassé l'âge de 6 ans et se trouvaient de ce fait au début de la seconde dentition au moment de la consultation.

- Nous avons pu déceler des atteintes hypoplasiques chez un seul des enfants sous formes de tâches gris-brûnes claires au niveau des 4 dents de 6 ans, et ce sur les surfaces occlusales et les pointes cuspidiennes.

La mère de cet enfant avait reçu de la tétracycline au cours de la deuxième moitié de sa grossesse au 8° et 9° mois.

Il n'y avait pas de pigmentations sur les autres dents permanentes. La localisation correspond avec exactitude à la région dentaire permanente en voie de minéralisation intra-utérine au moment de l'administration.

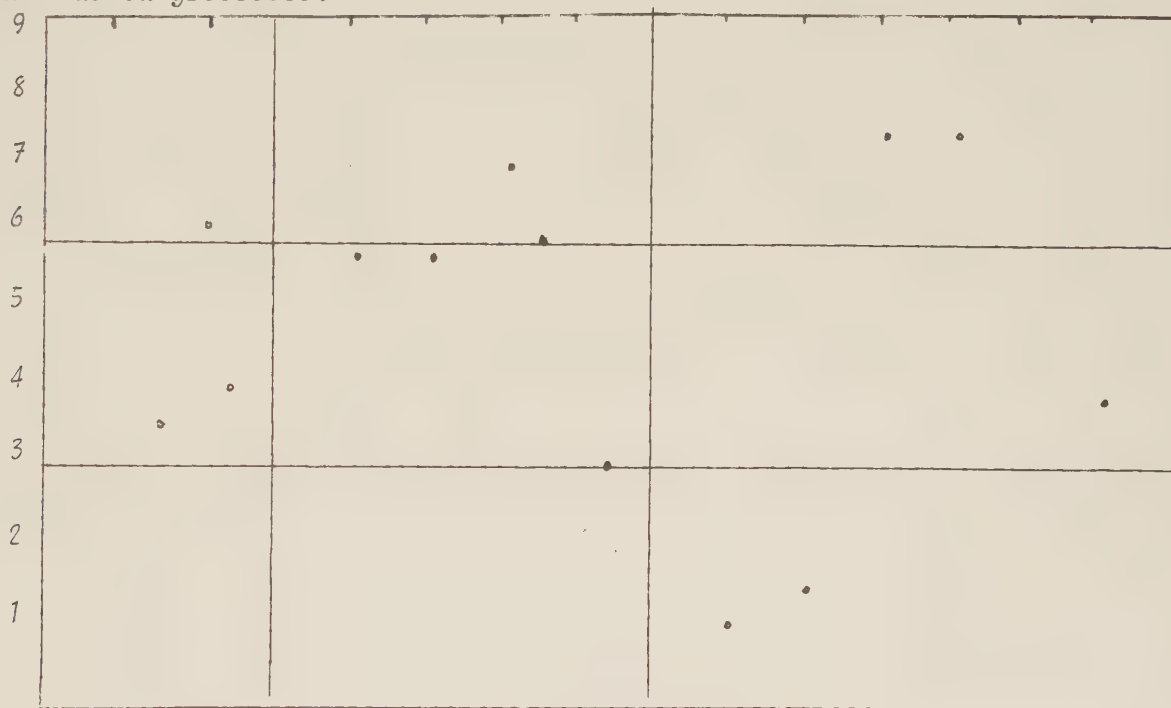
On peut donc dire avec WITCOP, WOLF 1963 et KVAAL 1965 que les modifications rencontrées au niveau de la dentition permanente après tétracyclinothérapie maternelle sont rares. Ces modifications sont relativement minimes et ne se rencontrent pratiquement qu'au niveau des premières molaires

permanentes ; elles sont incomparables en gravité avec celles rencontrées sur les dents temporaires.

Tableau montrant la corrélation entre le moment de l'administration des tétracyclines et l'intensité progressive des colorations.

Groupe I atteintes très légères - Groupe II légères - Groupe III sévères.

mois de la grossesse.



Groupe I.

Groupe II.

Groupe III.

Tableau supervisant les doses totales administrées en rapport avec la sévérité des atteintes dentaires.

Groupe 1	1° tiers	2° tiers	3° tiers	Dose totale en gr.	Nombre de traitements
B.S.		10 Gr		10	1
F.D.		20		20	1
I.S.		7+1,5		8,5	2
Groupe II					
R.L.		6+2		8	2
G.C.			?	?	2
A.L.		12		12	1
R.M.			13,25	13,25	1
R.C.		10		10	1
Groupe III					
M.C.	14	imprécis		14	2
R.M.	env. 13	imprécis		13 env	2
B.H.			7 gr+7	14	2
S.M.			7	7	1
S.L.			5	5	1
O.W.			1,8	1,8	1
J.L.	Pendant toute sa grossesse .			Inconnue	?

Nous avons volontairement limité la relation détaillée de quelques observations aux 6 qui ont montré les atteintes les plus sévères et où l'administra-

tion des tétracyclines a eu lieu au cours du dernier cycle de la grossesse. Nous avons divisé nos observations en 2 parties.

1°) Les traitements tétracycliques chez la mère :

Cas n° 1 .

Madame B.H. 34 ans. Au 8° mois de la grossesse épisode de bronchite traitée par 500 mg par jour de tétracycline pendant 8 jours. Aucun autre médicament ne fut ordonné. Après une légère rechute une autre série de 500 mg par jour fût instituée après interruption de 8 jours. Au total 8 gr de tétracycline ont été administrés à la malade.

Cas n° 2 :

Madame S.M. 23 ans. Bonne santé de la mère jusqu'à la 24° semaine de la gestation puis une cellulite dentaire atigue l'amène à recevoir 1 gr d'Hexacycline pendant 7 jours. Pas d'autres médicaments pendant la grossesse sauf quelques vitamines C. La dose totale de tétracycline administrée fut de 7 gr. La patiente reçut en fin de grossesse quelques injections I.M. d'Ephynal forte.

Cas n° 3 :

Madame S.L. 24 ans. Au 7° mois elle reçoit 1 gr de MEXOCINE par jours (déméthylchlortétracycline) pour une gingivite gravidique soit une dose totale de 5 gr. Pendant les derniers jours de sa grossesse on lui redonne un traitement reminéralisant pour contrecarrer une forte recrudescence de caries.

Cas n° 4 :

Madame O.W. 31 ans. 3 jours avant l'accouchement elle reçoit 600 mg par jour de tétracycline pour une rupture de membrane, soit une dose totale de 1 gr.8.

cas n° 5 :

Madame B.H. 29 ans ; le médecin suspectant une listériose, administre à la patiente une série de 2 cures de tétracycline au 7° et au 9° mois. Chaque cure comportait une dose de 1 gr pro die pendant 7 jours. 2 avortements avaient précédé cette grossesse.

Cas n° 6 :

Madame J.L. traitée par la tétracycline durant toute sa grossesse revue 3 ans après à l'Hôpital Foch Service de Gynécologie du Professeur LEVY.

2°) Etat des enfants :

Cas n° 1 :

garçon de 4 ans 1/2 - Poids à la naissance 3 Kg 250. Délivrance normale. Taille environ 50 cm. Le premier tiers gingival des I/I est légèrement jaune. L'enfant présente 20 dents sur ses arcades, 6 d'entre-elles sont décolorées dont les

<u>III/I</u>	<u>II</u>	
III	III/I	II III

légère tendance à la carie

au niveau des

<u>IV</u>	<u>III</u>
V	V

Cas n° 2 :

petite fille amenée à la consultation à l'âge de 3 ans 1/2. Poids à la naissance : 3 Kgs 500. Délivrance normale. Etat des dents :

au maxillaire supérieur V | jaune léger ; III | surface vestibulaire brune-jauâtre + marquée au tiers gingival. IV V pigmentations gris-brûnes. Toutes les pigmentations sont + accentuées sur les surfaces vestibulaires et une de ces dents après extraction présentait une fluorescence caractéristique à la lumière U.V. Caries sur IV | V

au maxillaire inférieur : IV III | III V pigmentations gris-brûnes claires plus marquées cervicalement. Pas de caries. Fluorescence jaune, sous lumière de WOOD, d'une dent extraite.

cas n° 3 : fille de 3 ans au moment de la consultation. Naissance après une gestation de 37 semaines. Poids à la naissance 3 Kgs. Taille non précisée. Délivrance et période néonatale sans fait marquant. Etat de la dentition temporaire :

au maxillaire supérieur : $\overline{IV|IV}$ colorations brunes jaunâtres foncées au niveau des surfaces occlusales au maxillaire inférieur $\overline{IV\ III\ III\ V}$ colorations brunes-jaunâtres foncées au niveau du 1/3 cervical inférieur. Les dents prélevées sur les 2 maxillaires donnent une fluorescence jaune-brillante à la lumière de WOOD. Caries pénétrantes au niveau de $\overline{V|V}$.

cas n° 4 petit garçon de 6 ans et 5 mois; Période néonatale et délivrances normales. Poids 3 Kg. 500 à la naissance. Taille 49 cm. Apparition de tâches jaunes-brunâtres à l'âge de 3 ans 1/2 au niveau des $\frac{II\ I\ I\ II}{II\ I\ I\ II}$ au tiers gingival. Pigmentation jaune-foncé du côté lingual. Tâches gris-brunes claires aux surfaces occlusales des $\frac{6|6}{.6|6}$ Les surfaces occlusales de ces molaires donnent une fluorescence jaune aux U.V. Les sillons de ces molaires sont marqués par des caries non pénétrantes. La mère signale n'avoir pas remarqué ces colorations avant l'âge de 3 ans 1/2.

Cas n° 5 . garçon de 3 ans. Naissance sans histoire présente des zones annulaires jaunes grisées au niveau du collet des dents antéro-supérieures et inférieures.

Cas n° 6 . petite fille. Apparition des premières dents temporaires à 8 mois, elles sont uniformément jaune-doré. Les incisives et les canines sont plus teintées que les prémolaires, qui le sont elles-mêmes plus que les molaires. La dentition permanente est normale.

DISCUSSION DE CETTE SERIE D'EXPERIMENTATIONS PERSONNELLES.

Il ressort de notre expérimentation que :

- les risques de décoloration grandissent lorsque les doses totales s'élèvent ou que l'administration des tétracyclines a lieu à un degré avancé de la gravidité.*
- Une dose minime administrée dans les derniers jours amène des pigmentations importantes.*
- Les altérations interviennent rarement sur les dents permanentes. Dans les cas extrêmes, elles se matérialisent par des hypoplasies localisées au niveau des cuspides et des sillons des premières molaires permanentes.*
- Elles ne sont pas obligatoirement suivies de caries mais peuvent les masquer du fait de la coloration.*

Nos observations sont donc en accord avec celles mentionnées par les différents auteurs.

IX . CONCLUSIONS GENERALES.

Actuellement il se fabrique des tonnes d'antibiotiques de par le monde en une seule année. Il s'en gaspille autant par la faute de traitements prophylactiques injustifiés, de traitements d'affections banales ou bénignes, de cures d'infections inexistantes ou résistantes aux antibiotiques, et d'associations inutiles avec d'autres antibiotiques. Les dosages sont insuffisants ou excessifs; la surestimation de certains antibiogrammes et la publicité mal comprise achèvent le tableau.

Les tétracyclines sont à l'heure actuelle si largement utilisées dans les différentes spécialités médicales, et particulièrement en odontostomatologie, que l'on peut s'attendre à ce que les effets néfastes se multiplient encore pendant quelques années.

Nous ne sommes concernés fort heureusement que par la plan esthétique. Et si on a beaucoup discuté de la fréquence et de l'importance des altérations dentaires dues aux cyclines et à leurs dérivés, il est tout de même permis de penser avec MERGER que "les dyschromies de la première dentition constituent plus un inconvénient passager qu'une véritable infirmité" .

Plus graves sont les cas des enfants auxquels on a administré des tétracyclines pendant le processus de calcification des dents permanentes. Les couronnes des dents de lait antérieures ne commencent à se calcifier qu'à partir du 5° mois de la grossesse, les lésions que nous avons étudiées ne doivent donc se produire que si le traitement tétracyclinique est entrepris après cette date.

Ce processus de calcification se poursuit jusqu'au 6° mois après la naissance. Dans l'intervalle les couronnes des incisives permanentes commencent à apparaître, et le développement continue jusqu'à ce que les cou-

bonnes des canines soient achevées c'est à dire vers 4 ou 5 ans. La coloration des dents postérieures qui se développent plus tard ne prête pas à conséquence. Il est toutefois important de souligner que les cas de décolorations graves surviennent chez les enfants qui ont reçu des tétracyclines en cures prolongées. Mais d'un autre côté, ces enfants doivent peut-être la vie à ce genre de médicament. Ceci est parfois le cas dans la listériose où la protection de la mère et de l'enfant nécessite souvent des cures post-natales répétées de tétracyclines ; le chloramphénicol et la stréptomycine présentent d'autres inconvénients. Le rôle que pourrait jouer l'érythromycine reste à vérifier.

Si il semble nécessaire de prescrire des tétracyclines pendant la formation des dents, c'est à dire du 5^o mois de la vie intra-utérine à la 5^o année de l'enfant nous devons envisager 3 points :

- 1°) y-a-t'il un médicament aussi efficace que les tétracyclines qui puisse être utilisé de préférence ?
- 2°) l'avantage thérapeutique des tétracyclines doit-il l'emporter sur les risques de décolorations dentaires?
- 3°) Si les tétracyclines s'avèrent la meilleure option thérapeutique est-il possible de donner la préférence à l'oxytétracycline (Terramycine) et à la chlortétracycline (Auréomycine) qui provoquent les plus faibles décolorations. La déméthylchlortétracycline (Mexocine) et la Tétracycline se sont révélées au cours de notre étude comme étant les agents d'inhibition calcique les plus puissants.

A vrai dire on devrait pouvoir éviter l'utilisation des tétracyclines dans la majeure partie des cas pour les raisons suivantes :

- Il n'y a probablement que peu d'indications pour cette drogue avant l'âge de huit ans à part les maladies rikettsiennes.
- La pénicilline peut guérir tous les types de pharyngites ou d'amyg-

dalites bactériennes alors que 50 % des streptocoques bêta-hémolytiques sont résistants aux tétracyclines 90 % des pharyngites sont d'origine virale et ne devraient pas être traitées aux antibiotiques.

- La bronchite virale est la cause la plus habituelle de toux persistante non productive et ne nécessite pas d'antibiotique.

- La pneumonie due à *mycoplasma pneumoniae* est très rare avant l'âge de cinq ans et inhabituelle avant dix ans. La pneumonie atypique primitive répond mieux à l'érythromycine qu'à la tétracycline.

- Certains pédiâtres pensent qu'avant l'âge de 5 ans le meilleur traitement des infections respiratoires est l'association pénicilline-sulfamides en raison de la présence possible d'un *hémophilus influenza*.

On voit donc que pour assurer la protection de la mère et du fœtus, il n'est point nécessaire de recourir aux tétracyclines systématiquement. Ceci d'autant que les autres groupes d'antibiotiques tels que les pénicillines, ampicilline, streptomycine et chloramphénicol, à l'exception de l'érythromycine montrent d'excellentes possibilités de passage placentaire.

vu le Président :
signé R. MERGER

vu le doyen Honoraire :
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine
signé : G. BROUET

vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de PARIS.
signé : Robert MALLET .

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER D.K. *"Tétracycline and yellow teeth"*
J. Amer. Med. Ass. 184 . 1963 . 600
2. ALBERT A. *"Avidity of terramycin and auréomycin
for metallic cations"*
Nature.172.(1953) 201.
3. ANDRE T. *"Studies on the distribution of tritiumlabeled dihydrostrep
tomylin and tetracyclin in the body"*
Acta. Radiol. Stockh . 142.(1959) 1-89 .
4. ANTALOWSKA Z. *"Décoloration des dents après administration de Tétracycli-
ne" - Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 19.1964.
5. ATKINSON H.F. et *"Tetracyclin in human dentin"*
J.K. HARCOURT *Nature* 195.(1962) 508-509.
6. BESANCON J. *"Manifestation digestive de la monoliliase après théra-
peutique antibiotique"*.
A. CORNET *Sem. Hôp. Paris* 33 1957 - 1317 - 1323.
P. BARBIER
G. MEURGUE
7. BEVELANDER G. *"Effects of Tétracycline"*
Brit. Méd J. 1963/1,54

8. BEVELANDER G et
R.J. GOSS
*"Influence of tétracycline on calcification in normal
and regenerating teleost scales"*
Nature 193 (1962) 1098 - 1099
9. BEVELANDER G
H. NAKAHARA
G.K. ROLLE
*"Inhibition of skeletal formation in the chick embryo
following administration of Tetracycline."*
10. BRABANT,
KLEES
PHILIPPART
"Histo-Pathologie de l'organe dentaire 1953"
11. COHLAN S.Q.
G. BEVELANDER
H. BROSS.
*"Effect of tetracycline on bone growth in the premature
infant".*
Antimicrobial Agents and chemotherapy
(1967) 340
12. COHLAN S.Q.
"Méd. World News". 3 (1962) 44.
ref Selecta 4 1963 110.
13. DAVIES P.A.
K. LITTLE
W. AHERNE
"Tetracyclines and yellow teeth"
Lancet 1962/1 743

14. EGER W. *"Le processus de minéralisation du tissu osseux et ses perturbations".*
Verhdlg. Dtsch. Gesellschaft. Patholog.
47 Tagung (1963) 54-69.
15. EGER W. *"Contributions expérimentales aux dépôts tétracycliques dans les dents".*
H. KAMMERER
G. BÖTHMANN *Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 20. (1965) 828-39 .*
16. FINERMAN G.A.M. *"In vitro binding of tetracyclines to calcium"*
Nature. 198. (1963) 486-487.
17. FORTE G. *"Doxycycline et dents"*
BENINCORI.C. *The Lancet. Apr. 12. (1969) 782.*
18. FREIER A. *"The transplacental transfer of oxytetracycline hydrochloride"*
Communic. à la michigan soc. of obstetrics. and Gynec. Detroit, may 3 (1961)
19. GROSEZ. J.P. *"La microscopie fluorescente dans l'étude du remaniement haversien".*
Arch. Biol. 70 (1959) 169-178.
20. GRON P. et *"Fluorescence of tetracycline antibiotics in dentin"*
L.B. JOHANSEN *Acta. odont. Scand. 19 (1961) 79-85 .*

21. HARRIS W.H. *"A microscopic method of determining rates of bone growth"*
Nature. 188.(1960) 1038-1039.
22. KEIL,A. *"La fluorescence tétracyclinique des dents en particulier"*
Leitz. Mitteilungen 3 .(1965) 83-86 .
23. KEIL et *"Expérimentations faites sur des dents et des maxillaires
FRERK en cours de développement en matière de colorations tétra-
cycliniques"*.
Wien, tierärztl. Monatsschr. 50.(1963) 350-357 .
24. KIENITZ M. *"La tétracycline. Pratique de l'antibiothérapie pendant
l'enfance"*.
Ant. Marget et KIENITZ M. Ed. Thieme Stuttgart (1964) 229-
233.
25. KIENITZ M. *"La tétracycline dans la dent et l'os"*
Dtsch. méd. Wschr. 29.(1965) 1298-1302.
26. KIENITZ M. *"Modifications dentaires après tétracyclinetherapie"*
Pediatr. Praxis 5 1966 347-353.
27. KLINE AM. *"Transplacental effect of tetracycline on teeth"*
BLATTNER R.J. *J. Amer. méd. Ass.* 188.(1964) 178 .
LUNIN M.

28. KUEMMERLE H.P. *"Les antibiotiques. Clinique et thérapie
SENN A des effets secondaires".
P. RENTCHIIK Ed. Thieme, Stuttgart 1960, 335-361.
N. GOOSENS*
29. KVAAL K. *"Tetracyclines biviskninger paotenner og knokler
 hos barn"
 Tidskr. for norske læe geforen,
 85.(1965).181-184.*
30. KUTSCHER, AH. *"Discoloration of deciduous teeth induced by adminstra-
EV. ZEGARELLI tion of tetracyclin antepartum".
HM. TOVELL Amer. Jour. of obstetrics and gynec.
B. HOCHBERG Sept. 15. 1966. 2. Vol 96.*
31. MACAULAY J. *"Preliminary observations on the prenatal administration
J. LYSTINA of démethylchlortetracycline". Pédiatries. Sept.64
 Vol.34.nº 3.*
32. MERGER. R *"Antibiotherapie pendant la grossesse et l'accouchement.
Ducas P. Collaboration accoucheur pédiâtre. Antibiothérapie du
 nouveau-né et du prématuré"
 VIIIº Symposium Bristol.*
33. MILCH R.A. *"Bone localisation of the tetracyclines"
D.P. RALL J. Nat. Cancer. Inst. 19.(1957) 87-92.
J. E. TOBIE*

34. MILCH R.A. *"Fluorescence of tetracycline antibiotica in bone"*
D.P. RALL *J. Bone and joint 40 a (1958) 897-910*
J. E. TOBIE .
35. MONTFORT J. *"Taux sanguins de la mère et du foetus après administra-*
J. DIAMOND *tion d'oxytétracycline"*
A. MACGREGOR *Prophylaxie précoce dans les ruptures prématurées de*
J. PELUSO *membrane".*
N. Y. State Jour. of. med, Jan. 15, (1963) 263-67.
36. OWEN L.N. *"Fluorescence of tétracyclines in bone tumors normal*
bone and teeth".
Nature 190 (1961) 500-502
37. OWEN L.N. *"The effects of administering tétracyclines to young dogs*
with particular reference To lokalization of the drugs
in the teeth".
Arch. oral. Bibl. 8 (1963) 715-727.
38. PORTEOUS R. et *"Tétracyclines and yellow teeth"*
J. WEYMAN *Lancet n° 7234, (1962) 861.*
39. RENDLE-SHORT T.J. *"Tétracyclines in teeth and bone"*
Lancet 1962 . 1 . 1188.

40. ROLLE G.K.
G. BEVELANDER
H. FISHER
"Appearance and persistence of tétracycline in the bone of embryonic and growing chicks".
Amer. J. vet. Res. 23 1962 . 315.
41. SEELIGER H.P.R.
G. RONDE
"Action de la tétracycline administrée dans la listeriose sur la dentition de l'enfant .
Geburtsh.Frauenh . Mars 1968.28.n° 3 209-223 .
42. SCHMITT B.D.
"Indications for tétracyclines in Pédiatries"
Pédiatries 42, 1 213-214 Juillet 1968
43. SCHWACHMANN H.
A. SCHUSTER
"The tétracyclines"
Ped. Clin. North America
Antimicrobial Therapy (1956) 295-303.
44. SPITZY K.H.
"Progrès des recherches concernant les tétracyclines".
*Anti. Chemoth.*10 (1962) . 193-334
45. SWALLOW, I.N.
"Discoloration of primary dentition after maternal tetracycline ingestion in pregnancy".
Lancet 1964 II, 611.
46. TOAFF
R. DAVID
"Tetracyclines and the teeth"
The Lancet. July 30 (1966) 281-282
47. WALLMAN et
H.B. HILTON
"Teeth pigmented by tétracyclines"
Lancet (1962) I - 827-829

48. WALTER A.M. et
L. HEILMEYER
*"Tetracycline
Antibiotica-Fièbel Ed. Thieme
Stuttgart, 1 Aufl. 1954 77-102*
49. WANNENMACHER E.
*"Les caries et leurs causes".
Lehrb. der Zahnheilk. 2. 1952 2° Ed. 43*
50. WEYMAN J et
PORTEOUS J.R.
*"Discoloration of teeth possibly due to
administration of tetracyclines. A preliminary
report".
Brit. Dent. J. 113 (1962) 51-54*
51. WITCOP C.J. et
R. O. WOLF
*"Hypoplasies and intrinsic staining of enamel
Following tetracyclintherapy".
J. Amer. med. Ass. 185, (1963) 1008-1011.*
52. ZEGARELLI E.V.
C.R. DENNING
H. KUTSCHER
R. SAPORITO
T. W. SLAUGHTER
B. FAHN
*"Coloration of teeth in patients with cystic
fibrosis of the pancreas"
oral surg. med. Path. 15 1962 929*
53. ZEGARELLI E.V.
C.R. DENNING
H. KUTSCHER
T. TUOTI P.A.
DI SANTAGNESE
*"Tooth discoloration in cystic fibrosis"
Pediatrics 26, (1960) 1050*

TABLE DES MATIERES

PLAN	4
I. INTRODUCTION	5
II. MODE D'ACTION DES TETRACYCLINES	8
III. ASPECT MICROSCOPIQUE DE LA DENT ALTEREE PAR LES TETRACYCLINES	14
IV. TETRACYCLINES ET GROSSESSE	17
V. TETRACYCLINE ET CARIE DENTAIRE	20
VI. EXPERIMENTATIONS ANIMALES	25
DISCUSSION	31
VII. EXPERIMENTATIONS HUMAINES	32
DISCUSSION	44
VIII. OBSERVATIONS PERSONNELLES.	
CONTRIBUTION CASUISTIQUE	46
DISCUSSION DE CETTE SERIE D'EXPERIMENTATIONS PERSONNELLES	58
IX. CONCLUSIONS GENERALES	59
X. BIBLIOGRAPHIE	62

